Nota Técnica 297561

Data de conclusão: 30/12/2024 14:55:12

Paciente

Idade: 80 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Ijuí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 297561

CID: E85.9 - Amiloidose não especificada

Diagnóstico: amiloidose não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CICLOFOSFAMIDA

Via de administração: VO

Posologia: Ciclofosfamida 50 mg - uso contínuo. Tomar 10 comprimidos por semana.
Bortezomibe 3,5 mg - uso contínuo. Aplicar 1 ampola EV por semana.
Daratumumabe 1800 mg - uso contínuo. Aplicar 1 ampola SC por semana.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteroides (dexametasona, prednisona), além de tratamento para as complicações decorrentes da condição, como manifestações cardíacas, renais.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A ciclofosfamida é um agente alquilante utilizado amplamente tanto em oncologia quanto em doenças autoimunes. Após ser metabolizada pelo fígado, a ciclofosfamida exerce seu efeito terapêutico por meio da alquilação do DNA, que interfere na replicação celular, resultando na ação antineoplásica (2,7). Por sua vez, o bortezomibe é um inibidor reversível de proteassoma, que é responsável pela degradação de proteínas intracelulares, sendo essencial para o funcionamento adequado de inúmeros processos celulares, nesse caso, o inibidor de proteassoma induz a apoptose nas células plasmáticas neoplásicas (2,8).
Em relação aos fármacos pleiteados, foram encontrados estudos que referem o seu uso para tratamento da amiloidose AL, no entanto, ressalta-se que, a partir das informações limitadas disponíveis nos autos processuais, não é possível identificar o tipo de amiloidose que acomete a parte autora.
Estudo observacional realizado em um centro de amiloidose em Londres relatou a experiência de uma série retrospectiva de 43 pacientes que foram tratados com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona, tanto na fase inicial, quanto no cenário de refratariedade da doença. A média de idade dos pacientes foi de 54 anos e 58% eram do sexo masculino, a maioria apresentava envolvimento cardíado (74%) e renal (79%), de 39 pacientes que apresentavam informações sobre o estágio cardíaco, 46% estavam no estágio III (22% antes de iniciar o tratamento e 62% em recidiva). Conforme os resultados do estudo, o tempo médio de acompanhamento foi de 14 meses, apenas duas mortes ocorreram e a sobrevida global em 2 anos foi estimada em 97,7% e 5 (2-8) foi o número médio de ciclos administrados. Trinta por cento dos pacientes desenvolveram neuropatia, resultando em descontinuação da terapia em 14% e outros dois pacientes interromperam a terapia devido à possível toxicidade do tratamento. A taxa de resposta hematológica global foi 81,4% no total de pacientes, com resposta completa em 41,9%, sendo observada uma taxa maior em pacientes que utilizaram em primeira linha em comparação com aqueles em uso refratário (65% vs 21,7%, P=0,003). E resposta parcial muito boa em 51,4% em relação a redução > 90% na diferença entre cadeia leve livre envolvida e não envolvida. Em média, o tempo para resposta máxima ao tratamento foi de 4,1 meses. A resposta de órgão foi observada em 46% dos pacientes: 11% com resposta cardíaca, 29% renal e 40% hepática. A sobrevida livre de progressão estimada em 2 anos foi de 66,5% para pacientes tratados inicialmente e 41,4% para pacientes com recidiva (10).
Outro estudo retrospectivo que avaliou 17 pacientes que utilizaram o mesmo regime terapêutico também apresentou resultados com alta resposta hematológica (94%), com resposta completa em 12 pacientes (71%), após uma mediana de 3 ciclos. Desses pacientes, 9 (75%) permaneceram nesse status com uma duração média de resposta de 22 meses (5-30). Após um acompanhamento médio de 21 meses, 12 dos 17 pacientes permaneceram vivos. Em relação aos efeitos adversos, dois pacientes apresentaram neuropatia periférica, outros dois infecção que necessitam de hospitalização e um teve herpes zóster (11).

Estudo colaborativo observacional europeu relatou os desfechos de 230 pacientes recém-diagnosticados com amiloidose AL tratados com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (58%), com mediana de 60 anos de idade (53-66), apresentavam principalmente envolvimento cardíaco (73%) e renal (68%), sendo 33% em estágio cardíaco II e 50% em estágio renal I, a mediana de ciclos administrados foi de 4 (1-8). Os resultados demonstraram que a taxa geral de resposta hematológica foi de 60%, com 43% atingindo pelo menos resposta parcial muito boa. A resposta cardíaca foi alcançada em 17% dos pacientes e renal em 25%, após quatro ciclos. Pacientes cardíacos avançados em estágio III tiveram taxas de resposta mais baixas e pior sobrevida (mediana de 7 meses), sendo que 29 morreram após três meses do diagnóstico, contudo, mesmo nesses pacientes o estudo demonstrou melhora na sobrevida (67% em 2 anos). A sobrevida global estimada em 5 anos foi de 55% e o tempo médio até terapia de segunda linha ou morte foi de 13 meses. O evento adverso grave mais comum foi o agravamento da insuficiência cardíaca (12).

Estudo prospectivo observacional, realizado no Reino Unido, avaliou pacientes recém-diagnosticados para amiloidose AL tratados inicialmente com regimes baseados no bortezomibe. Foram inseridos no estudo 915 pacientes, sendo 71,4% com envolvimento cardíaco e 70,6% em estágio cardíaco II e IIIa. A maioria dos pacientes (94,9%) foram tratados com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona e receberam 5 ciclos em média (1-9). Após seis meses, a taxa geral de resposta hematológica foi de 65%, sendo que dentre os 35% que não responderam houve 207 mortes. O estudo demonstrou uma mediana de sobrevida global de 72 meses, no entanto, pacientes com estágio cardíaco avançado também apresentaram desfechos desfavoráveis, como mediana de quatro meses de sobrevida (estágio IIIb). A mediana de tempo até o próximo tratamento não foi alcançada, mas 55% dos pacientes não progrediram para tratamento adicional em 7 anos. Os principais eventos adversos (grau 1 e 2) foram letargia, constipação, retenção de líquido e neuropatia sensorial (13).

Ressalta-se que a evidência disponível é limitada, visto que foram encontrados estudos observacionais sobre o uso de ciclofosfamida e bortezomibe para o tratamento de amiloidose, os quais são estudos não controlados, sem comparador e estão mais propensos à vieses e fatores de confusão, uma vez que não é utilizada a randomização para controlar a alocação da exposição, de modo que, em geral, o estudo observacional pode sugerir, mas não pode estabelecer causalidade (14,15), diferentemente dos ensaios clínicos randomizados (ECR) que são estudos de delineamento mais robustos. Haja visto que os resultados demonstraram diferenças importantes nas taxas de resposta hematológica global que foi entre 60% e 94% dos participantes, por exemplo, bem como na resposta de órgão, em especial a resposta cardíaca (11% a 17%). De modo que diante dos resultados há sugestão de que o tratamento possa trazer benefícios relacionados à resposta hematológica global.

Item	**Descrição**	**Quantidade**	**Valor unitário**	**Valor Total**
CICLOFOSFAMIDA	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50	11	R$ 56,00	R$ 616,00
BORTEZOMIBE	3,5 MG PO LIOF SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS	52	R$ 2.772,31	R$ 144.160,12
Total	R$ 144.776,12			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de

venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A ciclofosfamida é produzida pelo laboratório Baxter sob o nome comercial Genuxal® na forma farmacêutica de comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg. Já o bortezomibe é produzido por diversas indústrias farmacêuticas e consiste em pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de 3,5 mg. Em consulta à tabela CMED no site da ANVISA em dezembro de 2024 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, estimando o custo para um ano de tratamento.
Não foram identificadas análises econômicas específicas ao contexto do caso em tela para os fármacos pleiteados considerando a realidade brasileira. Além disso, também não foram localizados estudos com avaliações econômicas na literatura ou apreciações de agências internacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado na melhora clínica das manifestações sistêmicas, haja visto que não há informação do tipo de amiloidose que acomete a parte autora.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Cabe ressaltar que para o caso em tela não estão disponíveis no processo informações clínicas mais detalhadas sobre a amiloidose que acomete a parte autora. Somado a isso, a literatura científica carece de ensaios clínicos randomizados, de maior robustez metodológica para mensuração dos desfechos clínicos, que avaliaram eficácia e segurança do uso de ciclofosfamida e bortezomibe no tratamento de amiloidose, conferindo incertezas quanto aos benefícios das tecnologias pleiteadas para o caso em tela, visto que as evidências disponíveis são limitadas, provenientes de estudos observacionais, de menor rigor metodológico.
Além da limitação de evidências, é razoável estimar que a tecnologia tem um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário das terapias pleiteadas, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma

doença grave associada à morbidade e mau prognóstico. No entanto, frente à incerteza de benefício incremental, visto a ausência de ensaios clínicos randomizados; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Gorevic PD. Overview of amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis
2. Ministério da Saúde. Portaria SAES-SCTIE nº 22 de 2 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf
3. Fontana M. Cardiac amyloidosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-amyloidosis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis
4. Conitec. Relatório de recomendação nº 899. Tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Mai 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/tafamidis-61-mg-no-tratamento-de-pacientes-com-cardiopatia-amiloide-associada-a-transtirretina-selvagem-ou-hereditaria-classe-nyha-ii-e-ii-acima-de-60-anos-de-idade
5. Dispenzieri A. Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-laboratory-manifestations-and-diagnosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis
6. Ikura H, Endo J, Kitakata H, Moriyama H, Sano M, Fukuda K. Molecular Mechanism of Pathogenesis and Treatment Strategies for AL Amyloidosis. Int J Mol Sci. 2022 Jun 6;23(11):6336. doi: 10.3390/ijms23116336. PMID: 35683015; PMCID: PMC9181426.
7. Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-drug-information
8. Bortezomib: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information
9. Dispenzieri A. Treatment and prognosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis
10. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood. 2012 May 10;119(19):4387-90. doi: 10.1182/blood-2011-10-388462. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331187.
11. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood. 2012 May 10;119(19):4391-4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331188; PMCID: PMC3557400.
12. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015 Jul 30;126(5):612-5. doi:

10.1182/blood-2015-01-620302. Epub 2015 May 18. PMID: 25987656.
13. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanantham S, Foard D, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. Blood. 2019 Dec 19;134(25):2271-2280. doi: 10.1182/blood.2019000834. PMID: 31578202.
14. Hess DR. Observational Studies. Respir Care. 2023 Nov;68(11):1585-1597. doi: 10.4187/respcare.11170. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37339891; PMCID: PMC10589119.
15. Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, Meuleman Y, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Evidence-based medicine-When observational studies are better than randomized controlled trials. Nephrology (Carlton). 2020 Oct;25(10):737-743. doi: 10.1111/nep.13742. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32542836; PMCID: PMC7540602.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo sucinto laudo médico (Evento 1, LAUDO9), a parte autora, com 78 anos de idade, possui diagnóstico de amiloidose. Não estão disponíveis no processo informações clínicas mais detalhadas como por exemplo: como o diagnóstico foi realizado, qual a extensão da doença (grau de acometimento), se a amiloidose é primária ou secundária a outra doença. Também não estão juntados exames laboratoriais. Foi-lhe prescrito tratamento com os medicamentos ciclofosfamida, bortezomibe e daratumumabe para uso contínuo semanal, os quais pleiteia em processo. Esta nota técnica versará sobre o pleito de ciclofosfamida e bortezomibe.
Amiloidose é o termo geral usado para se referir à deposição de tecido extracelular de fibrilas compostas por subunidades de baixo peso molecular de uma variedade de proteínas, muitas das quais circulam como constituintes do plasma. Esses depósitos podem resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, dependendo do tipo, localização e quantidade de deposição (1). Existem diferentes tipos de amiloidoses, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR). Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante. As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR), a qual pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil). Nos dois casos, a proteína amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares e os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão (1-4).
Outros tipos principais de amiloidoses sistêmicas são a amiloidose AA, uma complicação potencial de doenças crônicas, nas quais há inflamação contínua ou recorrente, como artrite reumatoide, espondiloartrite ou doença inflamatório intestinal, que resulta na produção sustentada de alto nível de proteína amiloide A sérica, reagente de fase aguda, que pode formar depósitos amiloides. O órgão mais comumente afetado é o rim, em aproximadamente 80% dos casos (1); e a amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (amiloidose AL), que se caracteriza pela deposição de fibrilas amiloides derivadas de cadeia leves de imunoglobulina monoclonal, produzidas por um clone de células plasmáticas, no espaço extracelular de vários tecidos e órgãos-alvo, como coração, rins, sistema nervoso, resultando em disfunção estrutural e funcional (5,6). Em geral, os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos como fadiga e perda de peso não intencional, além de proteinúria, comprometimento renal, cardiomiopatia

restritiva, neuropatia periférica, disfunção autonômica, entre outras manifestações clínicas. Ela pode ocorrer isoladamente ou ser secundária a outros tumores do sistema hematológico, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e linfomas (1,5,6).
O diagnóstico da amiloidose leva em consideração a história e manifestações clínicas do paciente e geralmente requer biópsia tecidual para confirmar a presença de depósitos amiloides. O tratamento depende do tipo específico de amiloidose e da gravidade da doença, incluindo terapias direcionadas à causa subjacente e ao manejo dos sintomas (1).